

08/913056

16E1

PCT/JP96/02277

JL
16E1
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
DOCUMENT TRANSMITTED

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

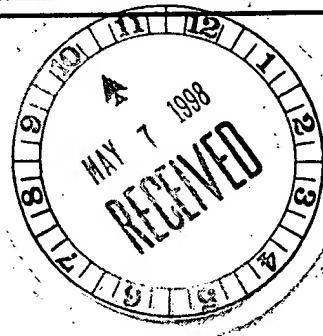
Date of mailing (day/month/year)
27 February 1998 (27.02.98)

International application No.
PCT/JP96/02277

International filing date (day/month/year)
12 August 1996 (12.08.96)

Applicant

ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA et al



The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20; Switzerland

Authorized officer

Sean Taylor

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

Date of mailing: 27 February 1997 (27.02.97)	in its capacity as elected Office
International application No.: PCT/JP96/02277	Applicant's or agent's file reference:
International filing date: 12 August 1996 (12.08.96)	Priority date: 15 August 1995 (15.08.95)
Applicant: YAMAMOTO, Nakayuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

05 November 1996 (05.11.96)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer:</p> <p style="text-align: center;">J. Zahra</p> <p>Telephone No.: (41-22) 730.91.11</p>
---	--

特許協力条約

EP

US

PCT

国際調査報告

H

(法8条、法施行規則第40、41条)
(PCT18条、PCT規則43、44)

出願人又は代理人 の書類記号	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP96/02277	国際出願日 (日.月.年) 12.08.96	優先日 (日.月.年) 15.08.95
出願人(氏名又は名称) 旭化成工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。 この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。
2. 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。
3. この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。
 - この国際出願と共に提出されたもの
 - 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの
 - しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない
 - この国際調査機関が書換えたもの
4. 発明の名称は 出願人が提出したものを承認する。
 - 次に示すように国際調査機関が作成した。
5. 要約は
 - 出願人が提出したものを承認する。
 - 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。
6. 要約書とともに公表される図は、
第1図とする。 出願人が示したとおりである。 なし
 出願人は図を示さなかった。
 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅲ欄 要約（第1ページの5の続き）

生理活性ペプチドに少なくとも吸収促進剤と血管拡張作用を持つ化合物とを配合してなる経粘膜投与製剤であって、吸収促進剤および血管拡張作用を持つ化合物との併用によって目的とする生理活性ペプチドの吸収を増大することができ、従って、注射による患者への苦痛をなくして自己投与できることから、長時間投与が必要な生理活性ペプチドの製剤として極めて有用である。

ここで、生理活性ペプチドとしては、インシュリン、カルシトニン、ヒトPTH、ソマトスタチン、グルカゴン等があげられ、吸収促進剤としては胆汁酸類塩類、シクロデキストリン、リン脂質、非イオン性界面活性剤、高級脂肪酸等があげられ、血管拡張作用を持つ化合物としてはカルシウムチャネル阻害剤、プロstagランジンE 1、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン等があげられる。

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' A61K38/00, A61K9/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' A61K38/00, A61K9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

Database WPIL on DIALOG

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 58-189118, A (TAKEDA CHEMICAL IND KK) 4. 11月. 1983 (04. 11. 83) & US, 4659696, A & EP, 94157, A	1-3, 12, 18, 22-27
A	JP, 3-505462, A (NEY U M) 28. 11月. 1991 (28. 11. 91) & EP, 433402, A & WO, 90/11769	1, 19-23,
A	EP, 566135, A (TAKEDA CHEMICAL IND KK) 20. 10月. 1993 (20. 10. 93) & JP, 6-9424, A & US, 5482706, A	1, 2, 19-27

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 10. 96

国際調査報告の発送日

12.11.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

田村 聖子

印

4C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 1-501550, A (NOVO-NORDISK AS) 1. 6月. 1989 (01. 06. 89) & EP, 272097, A & WO, 88/4556 & US, 5179079, A	1-3, 9, 18 22, 23, 27
A	J P, 59-130820, A (ARMOUR PHARM CO) 27. 7月. 1984 (27. 07. 84) & EP, 115627, A	1, 3, 4, 10 18, 22-27
A	J P, 4-230223, A (SANDOZ AG) 19. 8月. 1992 (19. 08. 92) & EP, 462071, A & FR, 2663227, A	1, 3, 4, 18 22, 23, 27



P.B.5818 – Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
E (070) 3 40 20 40
TX 31651 epo nl
FAX (070) 3 40 30 18

Europäisches
Patentamt

Zweigstelle
in Den Haag
Recherchen-
abteilung

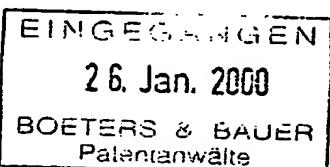
European
Patent Office

Branch at
The Hague
Search
division

Office européen
des brevets

Département à
La Haye
Division de la
recherche

Boeters, Hans Dietrich, Dr.
Patentanwälte Boeters & Bauer,
Bereiteranger 15
81541 München
ALLEMAGNE



val d' 17/3/00
no.
17/2/00

Datum/Date

17.01.00

Zeichen/Ref./Réf.	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°./Patent Nr./Patent No./Brevet n°.
8916-Asashi/His	96926626.1-2107-JP9602277
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire	
Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha, et al	

COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.

If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.

Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.

REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.





**SUPPLEMENTARY
EUROPEAN SEARCH REPORT**

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.)
Y	<p>LEE V H L ET AL: "MUCOSAL PENETRATION ENHANCERS FOR FACILITATION OF PEPTIDE AND PROTEIN DRUG ABSORPTION" CRITICAL REVIEWS IN THERAPEUTIC DRUG CARRIER SYSTEMS, XX, XX, vol. 8, no. 2, 1991, page 91-192 XP000613748 ISSN: 0743-4863 * page 92; table 1 *</p> <p>---</p>	1-27	A61K38/00 A61K9/00
Y	<p>WO 94 21230 A (CELLEGY PHARMA INC ;UNIV CALIFORNIA (US); ELIAS PETER M (US); THOR) 29 September 1994 (1994-09-29) * page 1, line 7 - line 19 * * page 3, line 3 - line 11 * * page 8, line 16 - page 9, line 26 * * page 12, line 3 - line 21 * * page 15, line 9 - line 19 * * claims 31,46 *</p> <p>---</p>	1,2	
Y	<p>DE 42 13 419 A (DANNHARDT G PROF DR ;DUNZENDORFER UDO PRIV DOZ DR M (DE)) 28 October 1993 (1993-10-28) * abstract * * column 1, line 27 - line 37 * * column 2, line 62 - column 3, line 6 * * column 3; example 1 *</p> <p>---</p>	1-27	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.) A61K
A	<p>US 5 126 348 A (MCMURRAY WILLIAM H) 30 June 1992 (1992-06-30) * column 1, line 5 - line 10 * * column 3, line 15 - line 31 * * column 6, line 56 - column 7, line 7 * * column 8, line 40 - line 57 * * column 10, line 36 - line 38 *</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-27	
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
Place of search		Date of completion of the search	Examiner
THE HAGUE		10 January 2000	Muller, S
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
<p>X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document</p> <p>T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document</p>			



European Patent
Office

**SUPPLEMENTARY
EUROPEAN SEARCH REPORT**

Application Number

EP 96 92 6626

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.6)
A	EP 0 106 335 A (TANABE SEIYAKU CO) 25 April 1984 (1984-04-25) * abstract * * page 1, line 8 - line 17 * * page 2, line 12 - line 22 * ----	1-27	
A	WO 95 00088 A (MASIZ JOHN J) 5 January 1995 (1995-01-05) * abstract * * page 4, line 5 - line 9 * * page 5, line 1 - line 7 * * page 5, line 22 - line 28 * * page 8, line 4 *	1-27	
TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.6)			
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
1	Place of search	Date of completion of the search	Examiner
	THE HAGUE	10 January 2000	Muller, S
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document			
T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 96 92 6626

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

10-01-2000

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9421230 A	29-09-1994	AU	6589494 A		11-10-1994
		EP	0764017 A		26-03-1997
		IL	109037 A		26-01-1999
		US	5885565 A		23-03-1999
		US	5723114 A		03-03-1998
DE 4213419 A	28-10-1993	NONE			
US 5126348 A	30-06-1992	NONE			
EP 0106335 A	25-04-1984	JP	59070611 A		21-04-1984
		DE	3382439 A		28-11-1991
WO 9500088 A	05-01-1995	US	5460821 A		24-10-1995
		AU	7313694 A		17-01-1995
		BR	9406900 A		09-04-1996
		CA	2164109 A		05-01-1995
		EP	0705085 A		10-04-1996
		JP	9501414 T		10-02-1995
		US	5645854 A		08-07-1997
		US	5853751 A		29-12-1998

PCT

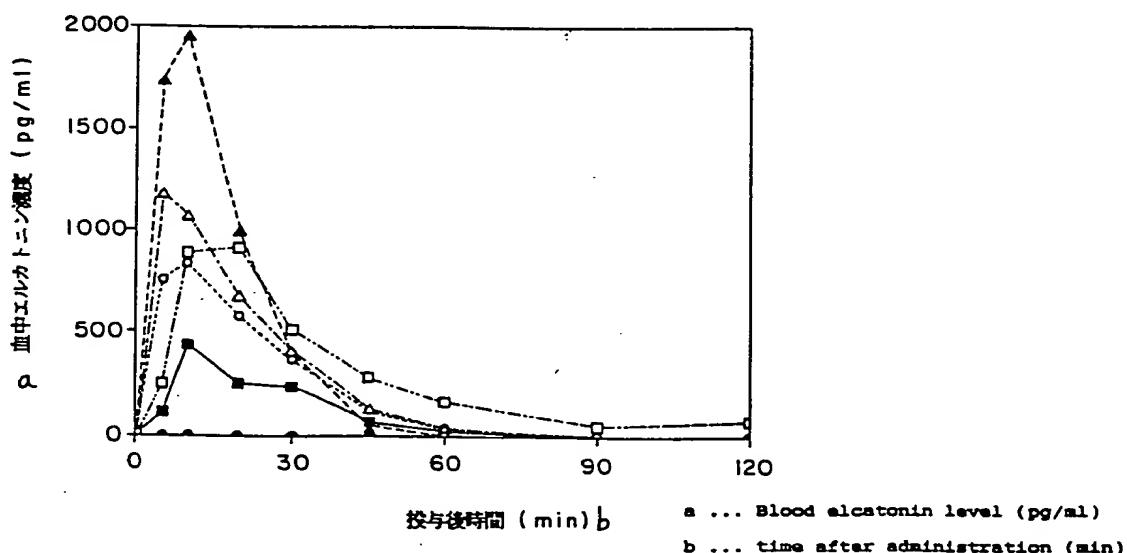
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 38/00, 9/00	A1	(11) 国際公開番号 WO97/06813
		(43) 国際公開日 1997年2月27日(27.02.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02277		(74) 代理人 弁理士 小林和憲(KOBAYASHI, Kazunori) 〒170 東京都豊島区北大塚2丁目25番1号 太陽生命大塚ビル3階 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1996年8月12日(12.08.96)		(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) 優先権データ 特願平7/208010 1995年8月15日(15.08.95) JP		添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP)		
久光製薬株式会社 (HISAMITSU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408 Saga, (JP)		
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山本仲行(YAMAMOTO, Nakayuki)[JP/JP] 〒419-01 静岡県田方郡函南町柏谷90-5 Shizuoka, (JP)		
伊藤照臣(ITO, Teruomi)[JP/JP] 〒419-01 静岡県田方郡函南町大土肥5 Shizuoka, (JP)		

(54)Title: MUCOSAL PREPARATION CONTAINING PHYSIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDE

(54)発明の名称 生理活性ペプチドを含有する経粘膜投与製剤



(57) Abstract

A mucosal preparation obtained by blending a physiologically active peptide at least with a sorbafacient and a vasodilatory compound. Owing to the combined use of the sorbafacient with the vasodilatory compound, the absorption of any desired physiologically active peptide can be enhanced and thus it can be self-administered to a patient without giving any pain caused by parenteral injection. Therefore, it is highly useful as a preparation of a physiologically active peptide for prolonged administration. As the physiologically active peptide, use can be made of insulin, calcitonin, human PTH, somatostatin, glucagon, etc. As the sorbafacient, use can be made of bile acid salts, cyclodextrin, phospholipids, nonionic surfactants, higher fatty acids, etc. As the vasodilatory compounds, use can be made of calcium channel inhibitors, prostaglandin E1, isosorbide nitrate, nitroglycerin, etc.

(57) 要約

生理活性ペプチドに少なくとも吸収促進剤と血管拡張作用を持つ化合物とを配合してなる経粘膜投与製剤であって、吸収促進剤および血管拡張作用を持つ化合物との併用によって目的とする生理活性ペプチドの吸収を増大することができ、従って、注射による患者への苦痛をなくして自己投与できることから、長時間投与が必要な生理活性ペプチドの製剤として極めて有用である。

ここで、生理活性ペプチドとしては、インシュリン、カルシトニン、ヒトP.T.H.、ソマトスタチン、グルカゴン等があげられ、吸収促進剤としては胆汁酸類塩類、シクロデキストリン、リン脂質、非イオン性界面活性剤、高級脂肪酸等があげられ、血管拡張作用を持つ化合物としてはカルシウムチャネル阻害剤、プロスタグランジンE1、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン等があげられる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソトニア	SD	スードアン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BF	ブルガニア・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジ兰
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TG	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	ILS	イスラエル	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	アメリカ合衆国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ウズベキスタン
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NZ	ニューカaledonia		ヴィエトナム
CZ	チェコ共和国						

- 1 -

明細書

生理活性ペプチドを含有する経粘膜投与製剤

産業上の利用分野

本発明は、生理活性ペプチドに、少なくとも鼻粘膜または直腸粘膜に対して生理活性ペプチドの吸収促進作用を有する吸収促進剤と血管拡張作用を持つ化合物とを配合することを特徴とする経粘膜投与製剤に関するもので、生理活性ペプチドを粘膜より効率よく吸収させることにより医療上有効な効果を有するペプチド経粘膜投与製剤に関する。

従来の技術

インシュリン、カルシトニンなどの生理活性ペプチドは通常注射剤の形態で投与されている。しかし、注射剤による投与は患者の通院を必要とし、苦痛を伴うことから、在宅投与のできる投与剤型が望まれている。

また、生理活性ペプチドの経口投与製剤では、消化管からの吸収が著しく低く、タンパク分解酵素による分解、肝臓による初回通過効果を受けるため実用化には至っていなかった。

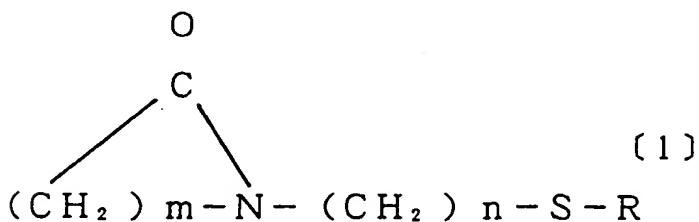
そこで、これらの問題を解決すべく、経粘膜投与製剤として鼻粘膜または直腸粘膜から種々の吸収促進剤を用いて吸収を増加させることが試みられている。吸収促進剤としては、界面活性作用を持つ胆汁酸塩類、例えばタウロコール酸ナトリウム、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸リジン、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、タウロコール酸リジンなど(特開昭59-130820号公報、EP公開第115627号明細書、特開平1-228919号公報、米国特許第5149537号明細書)、または例えばセチルトリメチ

- 2 -

ルアンモニウムプロミド、ドデシルメチルアンモニウムプロミドのようなエチレンオキシド付加長鎖アミン縮合産物及び四級アンモニウム化合物の陽イオン界面活性剤、アルキルベンゼンスルホン酸塩、N-アシル-n-アルキルタウリン酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩などの陰イオン界面活性剤、ポリオキシアルキレン高級アルコールエーテル、ポリアルキレンアルキルフェノール類のような非イオン界面活性剤などの界面活性剤（特開平4-247034号公報）等を用いた経鼻投与剤が多く報告されている。

また、グリチルリチン酸二アンモニウム、グリチルリチン酸アルカリ塩（一または二ナトリウム、一または二カリウム）などのグリチルリチン酸類塩類（特開平2-42027号公報、特開平3-5427号公報）、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、モノまたはジメチル化シクロデキストリン（ α -、 β -または γ -）などのシクロデキストリン類（特開昭58-189118号公報、E P公開94157号明細書）、炭素数8～18のアシル基を有するO-アシル-L-カルニチン類（特開昭63-10735号公報、E P公開215697号明細書）やキレート剤、ポリアクリル酸ゲル基剤、カプリン酸ナトリウム（U S 4 4 7 6 1 1 6号明細書）を鼻粘膜または直腸粘膜からの吸収促進剤として用いた経膜投与剤が多く報告されている。

さらに、下記一般式〔1〕



（なお式中、Rはアルキル基、mは2～4の整数、nは1～15の整数を示す。但し nが1～3の場合にはRは炭素数5～11のアルキル基を示す）で表されるアザシクロアルカン誘導体（特開昭62-238261号公報）が優れた吸収促

- 3 -

進作用をもつことが知られている。

さらに例えば、胆汁酸塩類及びフシジン酸誘導体の使用例としてJ. Japan Diab. Soc., 20 (2), 146-152 (1977) / Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, No. 21: 7419-7423 (1985) / pharm. Res., 9 (1), 52-57 (1992)などがある。しかしながら、これらの吸収促進剤は、鼻への刺激および粘膜への損傷を引き起こすため使用には耐えられないことが分かった。

このように、吸収促進剤を用いた製剤は吸収性あるいは局所刺激性の点では十分とは言えず、いまだ実用化されるに至っていないというのが実状であった。そこで、ペプチド医薬品の吸収性を上げることができるかが実用化の大きなカギを握っている。

発明が解決しようとする課題

本発明は生理活性ペプチドを鼻粘膜、口腔粘膜、肺粘膜、直腸粘膜、膣粘膜、眼粘膜及び消化管粘膜から全身に十分な薬効を期待するために吸収良く、しかも粘膜に対する障害性の少ない経粘膜吸収製剤を提供しようとするものである。

課題を解決するための手段

本発明者らは、上記課題を解決するため、吸収性および安全性に優れ、副作用の少ない生理活性ペプチドを含有する経粘膜投与製剤を開発すべく銳意研究を重ねた結果、驚くべきことに公知の吸収促進剤と血管拡張作用を有する化合物、例えば、カルシウムチャネル阻害剤あるいはプロスタグランE1、硝酸イソソルビド、ニトログリセリンを配合することによって意外にもペプチド類の吸収性を著しく向上させることを見いだし、本発明を完成するに至った。

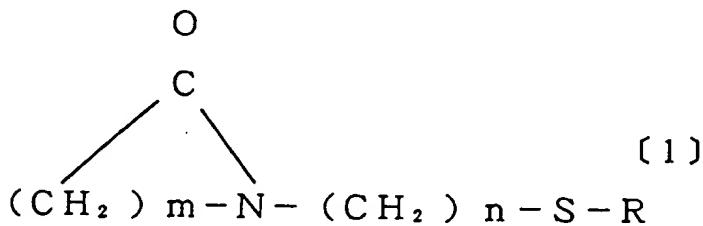
すなわち、本発明は生理活性ペプチドに公知の吸収促進剤と血管拡張作用を持つ化合物の組み合わせからなる生理活性ペプチド含有経粘膜投与製剤を提供するものである。一方、血管拡張作用を有する化合物それ自身には粘膜からの吸収促進作用はほとんどないかあるいは促進されたとしてもほんのわずかであることから従来技術からは全く予測し得ないことであった。

本発明に用いられる吸収促進剤とは薬物の生体膜透過性を変化させ、吸収を著増し、バイオアベラビリティを増加させるものの総称であり、吸収促進剤としては、鼻粘膜または直腸粘膜に対して生理活性ペプチドの吸収促進作用を有するものであって、生理活性ペプチドとしてインシュリンを用いた鼻粘膜または直腸粘膜からの吸収改善率として吸収促進剤を用いない製剤に対して200%以上の吸収促進作用を有する吸収促進剤であればよく、好適には500%以上の吸収促進作用を有する吸収促進剤である。

このような吸収促進剤としては、鼻粘膜または直腸粘膜に対して生理活性ペプチドの吸収促進作用を有するものとして公知の吸収促進剤が挙げられ、例えば界面活性作用を持つ胆汁酸塩類、例えばタウロコール酸ナトリウム、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸リジン、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、タウロコール酸リジンなど、または例えばセチルトリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルメチルアンモニウムプロミドのようなエチレンオキシド付加長鎖アミン縮合産物及び四級アンモニウム化合物の陽イオン界面活性剤、アルキルベンゼンスルホン酸塩、N-アシル-n-アルキルタウリン酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩などの陰イオン界面活性剤、ポリオキシアルキレン高級アルコールエーテル、ポリアルキレンアルキルフェノール類のような非イオン界面活性剤などの界面活性剤、グリチルリチン酸二アンモニウム、グリチルリチン酸アルカリ塩（一または二ナトリウム、一または二カリウム）などのグリチル

リチン酸類塩類、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、モノまたはジメチル化シクロデキストリン (α -、 β -または γ -) などのシクロデキストリン類炭素数 8 ~ 18 のアシル基を有する O-アシル-L-カルニチン類やキレート剤、ポリアクリル酸ゲル基剤、カプリン酸ナトリウムなどが挙げられる。

さらに好ましい吸収促進剤としては例えば、胆汁酸類塩類、フシジン酸類塩類、グリチルリチン酸類塩類、O-アシル-L-カルニチン塩類、リン脂質、非イオン性界面活性剤、シクロデキストリン類、高級脂肪酸、1-アルキル-2-ピロリドン誘導体、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン (Azone) 、バシトラシン、アズレンスルホン酸ナトリウムおよび下記一般式 [1]



(なお式中、Rはアルキル基、mは2~4の整数、nは1~15の整数を示す。但し n が 1~3 の場合には R は 炭素数 5~11 の アルキル基を示す) で表されるアザシクロアルカン誘導体よりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上が挙げられる。

また胆汁酸類塩類としては、例えばタウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウムよりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上が挙げられる。

フシジン酸類塩類としては、例えばフシジン酸ナトリウム、タウロー-24、25-ジヒドロフシジン酸ナトリウムよりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上が挙げられる。

- 6 -

グリチルリチン酸類塩類としては、例えばグリチルリチン酸塩、3-サクシニルオキシグリチルレチン酸ジナトリウム（カルベニキソロン）よりなる群から選ばれる1種または2種以上が挙げられる。

O-アシル-L-カルニチン塩類としては、例えばアシル基の炭素数8~18のO-アシル-L-カルニチン塩類が挙げられ、好適にはO-オクタノイル-L-カルニチン塩酸塩、O-ラウロイル-L-カルニチン塩酸塩、O-パルミトイル-L-カルニチン塩酸塩が挙げられる。

リン脂質としては、例えばフォスファチジルコリン（レシチン）、リゾフォスファチジルコリン（リゾレシチン）、リゾフォスファチジルグリセロールよりなる群から選ばれる1種または2種以上が挙げられる。

非イオン性界面活性剤としては、例えばポリオキシアルキレン高級アルコールエーテル類、ポリオキシアルキレンアルキルフェノール類、ショ糖脂肪酸エステル類よりなる群から選ばれる1種または2種以上が挙げら、好適にはポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル(Laureth-9)、ポリオキシエチレン(24)コレステリルエーテル(Choleth-24)が挙げられる。

さらにシクロデキストリン類としては、例えば α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ジメチル- β -シクロデキストリンよりなる群から選ばれる1種または2種以上が挙げられる。

高級脂肪酸としては、例えば炭素数16~20の高級脂肪酸が挙げられ、好適にはオレイン酸、リノール酸、リノレン酸よりなる群から選ばれる炭素数18の高級不飽和脂肪酸の1種または2種以上が挙げられる。

- 7 -

1-アルキル-2-ピロリドン誘導体としては、そのアルキル基が炭素数4～12よりなる群から選ばれる化合物の1種または2種以上が挙げられ、例えばブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基およびドデシル基よりなる群から選ばれるアルキル基を有する化合物が挙げられる。

また、一般式〔1〕で表されるアザシクロアルカン誘導体としては、そのRで意味するアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペントデシル、ヘキサデシル、ペプタデシル、オクタデシル、ナノデシル、エイコシルなどの直鎖状または分岐鎖状アルキルが挙げられ、好適にはRが炭素数10のアルキル基、mが3、nが2で表される1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロ pentan-2-one (1-[2-(decylthio)ethyl]azacyclo pentane-2-one、一般名：ピリチオデカン、油状物)が挙げられる。

更に、粘膜に対して吸収促進作用を持つ化合物であれば何れでも良く、上記具体例に限定されるものではない。

本発明に配合される吸収促進剤は粘膜に対する刺激性が少なく、安全性が高いことが好ましく、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロ pentan-2-one、グリココール酸ナトリウム、リゾレシチン、アズレンスルホン酸ナトリウム等が挙げられる。本発明の経粘膜投与製剤中の特に好ましい吸収促進剤は1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロ pentan-2-one、リゾレシチンである。これらの製剤に対する配合量は0.01～5重量%である。

尚、一般式〔1〕で表されるアザシクロアルカン誘導体、好適には1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロ pentan-2-oneを用いてエマルジョン

- 8 -

溶液製剤とする場合には、適宜グリチルリチンまたはその塩、例えば二カリウム塩を製剤中 0.01～10% (w/v)、好ましくは 0.1～5% (w/v) 濃度として用いてもよい。

本発明に用いられる血管拡張作用を持つ化合物としては分子量 200～700 の化合物が挙げられ、まずカルシウムチャネル阻害剤がある。一般にカルシウムチャネル阻害剤は細胞内への Ca 流入を抑制することにより血管拡張作用および房室結節伝導時間の延長作用を示し、高血圧、不整脈に効果を示し、種々の循環器疾患の治療に広く使用されている。具体的には、ベンゾジアゼピン誘導体として塩酸ジルチアゼム等、フェニルアルキルアミン誘導体として塩酸ベラパミル、塩酸ベブリジル等、ジヒドロピリジン誘導体として塩酸ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ニモヂピン等、ピペラジン誘導体としてシンナリジン、フルナリジン等、その他、塩酸ファスジルが挙げられる。

そのほか強力に血管拡張作用を持つ薬物としては硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、プロスタグランジン E₁ が挙げられる。これらの硝酸イソソルビド、ニトログリセリンは従来から注射剤、経口剤、テープ剤として虚血性心疾患・狭心症に広く用いられている。その作用は血管平滑筋に直接作用して血管を拡張するもので、また比較的太い冠動脈を拡張し、冠血管抵抗を減少させるとともに側副血行路も拡張し、虚血部心筋への酸素供給を増加させることにより心機能の改善をもたらす。更に、プロスタグランジン E₁ (PGE₁) は強力な血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を有し、慢性動脈閉塞症に伴う阻血性潰瘍などの治療に臨床応用されている。更に、血管拡張作用を持つ化合物であれば何れでも良く、上記具体例に限定されるものではない。

本発明に配合される血管拡張作用を持つ化合物は通常、循環器疾患の治療に数多く市販されている医薬品であり、粘膜への局所投与のための製剤に添加され

る場合に、添加剤としての配合量は配合される血管拡張作用を持つ化合物が生理活性ペプチドを粘膜より効率よく吸収せしめる量であれば特に限定されるものではないが、好ましくは薬効成分としての最低常用量の1/2以下であれば良く、好適には1/5以下である。具体的には、例えば塩酸ジルチアゼム注射剤の1回最低常用量は10mgであるが、その1/2以下が好ましく、好適には1/5以下を配合することができる。またプロスタグランジンE1注射剤の1回最低常用量は20μgであるが、その1/2(10μg)以下が好ましく、好適には1/5(4μg)以下を配合することができ、下限濃度としては1回投与用の製剤中0.1μg以上、好適には1μg以上あればよい。

本発明に用いられる生理活性を有するペプチドとしては3個以上のアミノ酸から構成される生理活性を持つペプチドが用いられる。その分子量は約300～10,000のものが好ましい対象として挙げられる。上記のペプチドの例としては、インシュリン、カルシトニン、ヒトPTH(1→34)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、アンギオテンシンII、バゾプレシン、酢酸デスマブレシン、酢酸ブセレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸ナファレリン、酢酸リュープロレリン、ソマトスタチン、ダルカゴン、オキシトシン、セクレチン、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、心房ナトリウム利尿ペプチド(ANP)およびこれらの合成品および半合成品を含む誘導体などが挙げられる。

また本発明のカルシトニンとしては、例えばウナギカルシトニン、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ニワトリカルシトニンなどの天然型カルシトニン及びASU¹⁻⁷ウナギカルシトニン(エルカトニン)、ASU¹⁻⁷ニワトリカルシトニンなどの半合成カルシトニンが挙げられる。更にインシュリンとしてはヒトインシュリン、ブタインシュリン、ウシインシュリンなど

- 10 -

が挙げられる。

本発明の経粘膜投与製剤中の特に好ましいペプチドはエルカトニンとヒトインシュリンである。

以下に本発明の経粘膜投与製剤の製剤化について説明する。

本発明の製剤における生理活性ペプチドの配合量としては、該ペプチドの活性および治療量の必要性に応じて選択すれば良いが、鼻粘膜からのペプチドの吸収率の違いにより任意に変化させれば良い。例えば、本経粘膜投与製剤における生理活性ペプチドの水溶液にしたときの好ましい使用濃度は0.000001～5% (w/v) が挙げられ、更に好ましくは0.00001～1% (w/v) が挙げられる。

本発明の経粘膜投与製剤は鼻粘膜、口腔粘膜、肺粘膜、直腸粘膜、膣粘膜、眼粘膜などの製剤として使用でき、製剤化に当たっては溶液または固形、半固形であっても良く、一般に噴霧あるいは滴下に適する水溶液や坐剤の形態であることが便利であり、水溶液や坐剤の形態に調製するに当たって、簡便には基剤として蒸留水、グリセリン、プロピレングリコール、ウイテップゾール、カカオ脂、大豆油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ポリビニルピロリドンなどの水溶性または油溶性基剤を用いればよい。

またこのような水溶液の製剤においては、生理活性ペプチドを含有し、上記の吸収促進剤の中から選ばれた1種または2種以上と上記の血管拡張作用を持つ化合物の中から選ばれた1種または2種以上、さらに必要に応じてpH調整剤、等張化剤、保存剤、安定化剤、可溶化剤、乳化剤などを添加して所定の濃度となるように適宜な量の蒸留水を用いて溶解あるいは懸濁して調製すれば良く、エマルジョン溶液にすることもできる。特に、溶液中の安定性が問題であるときは

- 1 1 -

、更に凍結乾燥、噴霧乾燥等により固形にすることもできる。

上記製剤の pH は、生理活性ペプチドの安定性に影響を与えることなく、鼻粘膜に対するダメージの少ない範囲で、沈殿物などを生じない pH を選択すれば良い。通常、pH 4 ~ 8 であることが好ましく、pH 調整剤としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩酸、硫酸あるいは適当な緩衝剤、例えばリン酸、酢酸、乳酸、クエン酸を加えることができる。また浸透圧は等張であるのが好ましく、等張化剤としてはグリセリン、塩化ナトリウム、マンニトール、ブドウ糖などを必要に応じて加えることができる。更に保存剤を添加しても良く、治療学上許容され得る保存剤が一般に使用される。例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェニルエチルアルコール、クロロブタノール、フェノール、クレゾール、チメロサール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。保存剤の適切な濃度は、選択された保存剤によって多少の差があるが、0.01% ~ 2% (w/v) である。

本発明の製剤の製造法としてはそれ自体公知の手段に従って任意の順序で各成分を溶解して製造することができる。本発明製剤を製造するためには、水溶液製剤の製造法としては、例えばインシュリン、リゾレシチン、プロスタグラランジン E 1 および本発明に係る上記添加物に適宜な量の注射用蒸留水を加え攪拌しながら溶解した後、水酸化ナトリウムまたは塩酸等の pH 調整剤を加えて所定の pH に調整する。そこで得られた水溶液を例えば 0.22 μm のメンプランフィルターにより無菌ろ過され、サンゴバン社製 (U-SAVE : バイアル瓶) に充填して水溶液製剤としての製品にすることができる。

- 1 2 -

水溶液製剤の投与量は、投与目的により種々異なるが、鼻粘膜投与製剤として、例えばヒトにおいて定量噴霧器（0.05～0.1ml／一押し）を用いて片方ないし両鼻腔内に各一回づつ1日1～3回噴霧することにより確実に投与することができる。

直腸粘膜または膣粘膜投与用の坐剤製剤の製造法としてはウイテップゾール、カカオ脂、マクロゴール、プロピレングリコール、グリセリンなどが必要に応じて使用でき、常法に従って調製すればよい。

本発明の製剤の投与方法としては一般にスプレー噴霧装置によって霧状として粘膜に投与し、全身作用を目的とする。また本発明の製剤は粘膜の広範囲に付着させることにより確実に粘膜を透過して全身にペプチドを分布させることができる。従って、本発明のペプチド含有経粘膜投与製剤はペプチドの投与対象患者に対して注射投与による疼痛と苦痛等の問題点がなく且つ自己投与が可能であり、経粘膜投与製剤として、鼻粘膜、口腔粘膜、肺粘膜、直腸粘膜、膣粘膜、眼粘膜投与製剤などとして提供できる。

図面の簡単な説明

第1図はエルカトニン経鼻投与後の血中濃度のプロファイルを示すものである。

第2図はエルカトニン皮下注（AUC）に対する吸収率（%）を示すものである。

第3図はヒトインシュリン経鼻投与後の血中濃度のプロフィルを示すものである。

第4図はヒトインシュリン経鼻投与後の血中濃度のプロフィルを示すものである。

第5図はLH-RH経鼻投与後の血中濃度のプロフィルを示すものである。

- 1 3 -

発明の実施の形態

以下に、実施例、参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。更に実験例を挙げて、本発明製剤の効果を具体的に示す。

参考例 1

グリココール酸ナトリウム（SGC：シグマ社製、米国）をpH 6.0等張リン酸緩衝液1m1に対して5mgの割合で溶解した。この溶液1m1をエルカトニン400単位／バイアル（凍結乾燥）に溶解してエルカトニン400単位／m1の液剤（対照1）を得た。

参考例 2

塩酸ジルチアゼム（DTZ：シグマ社製、米国）10mgをpH 6.0等張リン酸緩衝液2m1に溶解した。この溶液1m1をエルカトニン400単位／バイアル（凍結乾燥）に溶解してエルカトニン400単位／m1の液剤（対照2）を得た。

実施例 1

塩酸ジルチアゼム（DTZ：シグマ社製、米国）10mgを0.5%グリココール酸ナトリウム水溶液（pH 6.0等張リン酸緩衝液）2m1に溶解して0.5%SGCと0.5%DTZを含む溶液を調製した。この溶液1m1をエルカトニン400単位／バイアル（凍結乾燥）に溶解してエルカトニン400単位／m1の液剤を得た。

実施例 2

塩酸ベラパミル（VP：シグマ社製、米国）10mgを予めN-ビニル-2-ピロリドン（和光純薬社製、日本）とグリココール酸ナトリウム（SGC：シ

- 1 4 -

グマ社製、米国) を pH 6.0 等張リン酸緩衝液 1 m l に対してそれぞれ 5.0 m g と 5 m g の割合で溶解して得た 0.5% グリココール酸ナトリウム溶液 2 m l に溶解して 0.5% SGC と 0.5% BP を含む溶液を調製した。この溶液 1 m l をエルカトニン 400 単位/バイアル(凍結乾燥) に溶解してエルカトニン 400 単位/m l の液剤を得た。

実施例 3

塩酸ベブリジル (BP : シグマ社製、米国) 10 m g を予め N-ビニル-2-ピロリドン (和光純薬社製、日本) とグリココール酸ナトリウム (SGC : シグマ社製、米国) を pH 6.0 等張リン酸緩衝液 1 m l に対してそれぞれ 100 m g と 5 m g の割合で溶解して得た 0.5% グリココール酸ナトリウム溶液 2 m l に溶解して 0.5% SGC と 0.5% BP を含む溶液を調製した。この溶液 1 m l をエルカトニン 400 単位/バイアル(凍結乾燥) に溶解してエルカトニン 400 単位/m l の液剤を得た。

実施例 4

塩酸ファスジル (FS : 旭化成工業社製、日本) 10 m g を 0.5% グリココール酸ナトリウム水溶液 (pH 6.0 等張リン酸緩衝液) 2 m l に溶解して 0.5% SGC と 0.5% FS を含む溶液を調製した。この溶液 1 m l をエルカトニン 400 単位/バイアル(凍結乾燥) に溶解してエルカトニン 400 単位/m l の液剤を得た。

実験例 1

ラットによるエルカトニンの in vivo 吸収実験
(in vivo 吸収実験)

一晩絶食した Wistar 系雄性ラット (日本 SLC : 体重 200 ~ 250 g) を 1 群 4 匹、ペントバルビタール (ネンブタール注射液、大日本製薬社製、

- 1 5 -

日本)で麻酔をし、頸部を切開して気管にポリエチレンチューブを挿入した。次に食道を切開し、チューブを後鼻腔に向けて挿入した。投与は右鼻孔にマイクロピペットを用いて用時調製した薬液を $25\text{ }\mu\text{l}$ 注入した。薬物投与前および投与後、経時に大腿静脈より $200\text{ }\mu\text{l}$ 採血した。その後、血液は遠心分離($15000\text{ rpm}/10\text{ min}/5^\circ\text{C}$)して、得た血漿を分析するまで -30°C に保存した。

また、吸収率の比較のためエルカトニン 20 単位/ mL (生理食塩液) 0.25 mL (比較1) を皮下投与した。

定量法

血中濃度の測定はRIA法に従って定量した。

結果

血中エルカトニン濃度の時間推移を第1図に示した。エルカトニンおよび 0.5% グリココール酸ナトリウムを含む対照1の製剤投与群(■—■)に比較してエルカトニン、 0.5% グリココール酸ナトリウムおよび 0.5% 塩酸ジルチアゼムを添加した実施例1の製剤投与群(▲—▲)は著しい血中エルカトニン濃度の上昇が観察され、血中濃度—時間曲線下面積(AUC)は対照1投与群に比較してそれぞれ約 3.6 倍とエルカトニンの鼻粘膜からの著しい吸収の増加を示した。しかし、エルカトニンと塩酸ジルチアゼムを含む対照2の製剤投与群(●—●)はほとんどエルカトニンの鼻粘膜からの吸収は観察されなかった。すなわち、塩酸ジルチアゼムそれ自身には吸収促進作用を持たないことが分かった。このことから、吸収促進剤であるグリココール酸ナトリウムと血管拡張作用を有するカルシウムチャネル阻害剤の1種である塩酸ジルチアゼムとの併用により極めて良好な吸収促進作用を示すことが認められた。更に塩酸ベラパミル(第1図1中(○—○)にて示す)、塩酸ベブリジル(第1図中(△—△)で示す)、塩酸

- 1 6 -

ファスジル（第1図中（□—□）で示す）を含む実施例2、実施例3、実施例4の製剤投与群も塩酸ジルチアゼム同様の吸収の増加を示した。

また、第2図は各種カルシウムチャネル阻害剤の吸収促進増強作用を示したものである。

吸収率は比較1の血中濃度－時間曲線下面積（AUC）値を用いて以下の計算式から求めた。

$$\text{吸収率 (\%)} = \frac{\text{AUC(I.N.)}}{\text{AUC(S.C.)}} \times \frac{\text{投与量(S.C.)}}{\text{投与量(I.N.)}} \times 100$$

（但し、I.N.：経鼻投与、S.C.：皮下投与を意味する）

第2図から明らかなように、吸収促進剤であるグリココール酸ナトリウム単独に比較してカルシウムチャネル阻害剤を共存させることにより、エルカトニンの鼻粘膜からの吸収が2倍以上促進されることが示された。

参考例3

r-ヒトインシュリン（遺伝子組換え酵母由来：比活性26U/mg：ベーリンガー・マンハイム社製、德国）10単位/バイアル（凍結乾燥）にpH7.4等張リン酸緩衝液1mlを加えて溶解してヒトインシュリン10単位/mlの液剤（対照3）を得た。

参考例4

L-α-リゾレシチン（LPC：シグマ社製、米国）をpH7.4等張リン酸緩衝液1mlに対して5mgの割合で溶解して0.5%LPCを含む溶液を調製した。この溶液1mlをr-ヒトインシュリン10単位/バイアル（凍結乾燥）に溶解してヒトインシュリン10単位/mlの液剤（対照4）を得た。

- 1 7 -

実施例 5

塩酸ジルチアゼム (DTZ : シグマ社製、米国) 10 mgを0.5% L- α リゾレシチン水溶液 (pH 7.4 等張リン酸緩衝液) 2mlに溶解して0.5% LPCと0.5% DTZを含む溶液を調製した。この溶液1mlをr-ヒトインシュリン10単位/バイアル(凍結乾燥)に溶解してヒトインシュリン10単位/mlの液剤を得た。

実施例 6

注射用プロスタンディンR20 (プロスタグランジンE1 : PGE1 : 小野薬品工業社製、日本) 20 μ gを0.5% L- α リゾレシチン (LPC) 水溶液 (pH 7.4 等張リン酸緩衝液) 2mlに溶解して0.5% LPCと0.001%濃度PGE1を含む溶液を調製した。この溶液1mlをr-ヒトインシュリン10単位/バイアル(凍結乾燥)に溶解してヒトインシュリン10単位/mlの液剤を得た。

実験例 2

ラットによるインシュリンの in vivo 吸収実験 [in vivo 吸収実験]

一晩絶食したWistar系雄性ラット (日本SLC : 体重200~250g) を1群4匹、ペントバルビタール (ネンブタール注射液、大日本製薬社製、日本) で麻酔をし、頸部を切開して気管にポリエチレンチューブを挿入し、気道を確保した。次に食道を切開し、先端部を脱脂綿で閉じたチューブを後鼻腔に向けて挿入し、鼻腔から食道への薬液の漏れを防いだ。投与は右鼻孔にマイクロピペットを用いて用時調製した薬液を25 μ l注入した。薬物投与前および投与後、経時的に大腿静脈より200 μ l採血した。その後、血液は遠心分離 (15,000 rpm / 10 min / 5°C) して、得た血漿を分析するまで-30°Cに保存した。

- 1 8 -

定量法

血中濃度の測定は2種のモノクローナル抗体を用いた1ステップサンドイッチ法に基づくEIA法によるヒトインシュリン測定試薬（ベーリンガー・マンハイム社製、独国）により定量した。

結果

血中インシュリン濃度の時間推移を第3図に示した。図中、インシュリン水溶液である対照3の製剤投与群（●—●）は鼻粘膜からほとんど吸収されないと示している。またインシュリンと0.5%L- α -リゾレシチン（LPC）を含む対照4の製剤投与群（○—○）に比較してインシュリンと0.5%塩酸ジルチアゼムおよび0.001%PGE1を添加した時、顕著な吸収の増加を示した。また、0.5%塩酸ジルチアゼムを添加した実施例5の製剤投与群（■—■）及び0.001%PGE1を添加した実施例6の製剤投与群（▲—▲）の血中濃度—時間曲線下面積（AUC）は対照4投与群に比較してそれぞれ約1.7倍、1.8倍と有意にインシュリンの鼻粘膜からの著しい吸収の増加を示した。

実施例7

経粘膜投与製剤1ml当たり、

1. エルカトニン	1 0 0 0 単位
2. グリココール酸ナトリウム	5 m g
3. 塩酸ジルチアゼム	5 m g
4. グリセリン	2 2 m g
5. パラオキシ安息香酸メチル	1 m g
6. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 5.5 に調整
7. 注射用蒸留水	全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過（0.22μmのメンブランフィルター）し、

- 1 9 -

鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、エルカトニンを 1 0 0 0 単位／m l を含み、アダプターを一押しすることにより 1 0 0 単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例 8

経粘膜投与製剤 1 m l 当たり、

1. エルカトニン	1 0 0 0 単位
2. L- α -リゾレシチン	5 m g
3. プロスタグランジン E 1	1 0 μ g
4. グリセリン	2 2 m g
5. パラオキシ安息香酸メチル	1 m g
6. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 5. 5 に調整
7. 注射用蒸留水	全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過 (0. 22 μ m のメンプランフィルター) し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、エルカトニンを 1 0 0 0 単位／m l を含み、アダプターを一押しすることにより 1 0 0 単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例 9

経粘膜投与製剤 1 m l 当たり、

1. エルカトニン	1 0 0 0 単位
2. L- α -リゾレシチン	5 m g
3. 硝酸イソソルビド	0. 1 m g
4. グリセリン	1 7. 6 m g
5. D-ソルビトール	1 0 m g
6. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 5. 5 に調整

- 2 0 -

7. 注射用蒸留水

全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過 (0. 22 μm のメンブランフィルター) し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、エルカトニンを 1 0 0 0 単位 / m l を含み、アダプターを一押しすることにより 1 0 0 単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例 1 0

経粘膜投与製剤 1 m l 当たり、

1. r-ヒトインシュリン	1 0 0 単位
2. グリココール酸ナトリウム	5 m g
3. 塩酸ジルチアゼム	5 m g
4. グリセリン	2 2 m g
5. パラオキシ安息香酸メチル	1 m g
6. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6. 0 に調整
7. 注射用蒸留水	全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過 (0. 22 μm のメンブランフィルター) し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを 1 0 0 単位 / m l を含み、アダプターを一押しすることにより 1 0 単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例 1 1

経粘膜投与製剤 1 m l 当たり、

1. r-ヒトインシュリン	1 0 0 単位
2. L-α-リゾレシチン	5 m g
3. プロスタグラニジン E 1	1 0 μ g

- 2 1 -

4. グリセリン	2 2 m g
5. 塩化ベンザルコニウム	0. 1 m g
6. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6. 0 に調整
7. 注射用蒸留水	全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過 (0. 22 μm のメンブランフィルター) し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを 100 単位/m l を含み、アダプターを一押しすることにより 10 単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例 1 2

経粘膜投与製剤 1 m l 当たり、

1. r-ヒトインシュリン	100 単位
2. L- α -リゾレシチン	5 m g
3. 硝酸イソソルビド	0. 1 m g
4. グリセリン	17. 6 m g
5. 塩化ベンザルコニウム	0. 1 m g
6. D-ソルビロール	10 m g
7. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6. 0 に調整
8. 注射用蒸留水	全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過 (0. 22 μm のメンブランフィルター) し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを 100 単位/m l を含み、アダプターを一押しすることにより 10 単位を正確に噴霧投与することができる。

- 2 2 -

参考例 5

蒸留水適量に、吸収促進剤としてピロチオデカン (1-[2-(decylthio)ethyl]azacyclopentane-2-one、久光製薬社製、日本)、乳化剤としてグリチルリチン酸ジカリウム、等張化剤としてグリセリンをメスアップ後の溶液 1m1 に対して、各々 5mg、10mg、22mg となるように溶かし、超音波処理を施し、均一な溶液になるように調製した。次に、1N 水酸化ナトリウムにて pH 6.0 に調整後、メスアップを行い、0.5% ピロチオデカンとなる溶液を調製した。この溶液 1m1 を r-ヒトインシュリン 10 単位/バイアル（凍結乾燥）に加え、溶解してヒトインシュリン 10 単位/m1 の液剤（対照 5）を得た。

参考例 6

メスアップ後の溶液 1m1 に対して、プロスタグランジン E1 (PGE1 : 注射用プロスタンディン R 20、小野薬品工業社製、日本) を 0.05mg の割合で溶解し、等張化剤としてグリセリンを 25.7mg 添加し、最終的に 1N 水酸化ナトリウムにて pH 6.0 に調整後、メスアップを行い、0.005% PGE1 を含む溶液を調製した。この溶液 1m1 を r-ヒトインシュリン 10 単位/バイアル（凍結乾燥）に加え溶解してヒトインシュリン 10 単位/m1 の液剤（対照 6）を得た。

実施例 13

蒸留水適量に、吸収促進剤としてピロチオデカン、乳化剤としてグリチルリチン酸ジカリウム、等張化剤としてグリセリン、血管拡張剤であるプロスタグランジン E1 (PGE1 : 注射用プロスタンディン R 20、小野薬品工業社製、日本) をメスアップ後の溶液 1m1 に対して、各々 5mg、10mg、22mg、0.01mg となるように溶かし、超音波処理を施し、均一な溶液になるよう調製した。次に、1N 水酸化ナトリウムにて pH 6.0 に調整後、メス

- 2 3 -

アップを行い、0.5%ピロチオデカン、0.001%PGE1となる溶液を調製した。この溶液1mlをr-ヒトインシュリン10単位/バイアル(凍結乾燥)に加え溶解してヒトインシュリン10単位/mlの液剤を得た。

実施例14

蒸留水適当量に、吸収促進剤としてピロチオデカン、乳化剤としてグリチルリチン酸ジカリウム、等張化剤としてグリセリン、血管拡張剤である硝酸イソソルビド(ISDN : ニトロール注、エーザイ社製、日本)をメスアップ後の溶液1mlに対して、各々5mg、10mg、17.6mg、0.1mgとなるように溶かし、超音波処理を施し、均一な溶液になるように調製した。次に、1N水酸化ナトリウムにてpH 6.0に調整後、メスアップを行い、0.5%ピロチオデカン、0.01%ISDNとなる溶液を調製した。この溶液1mlをr-ヒトインシュリン10単位/バイアル(凍結乾燥)に加え溶解してヒトインシュリン10単位/mlの液剤を得た。

実施例15

蒸留水適当量に、吸収促進剤としてピロチオデカン、乳化剤としてグリチルリチン酸ジカリウム、等張化剤としてグリセリン、血管拡張剤である硝酸イソソルビド(ISDN : ニトロール注、エーザイ社製、日本)をメスアップ後の溶液1mlに対して、各々5mg、10mg、13.2mg、0.2mgとなるように溶かし、超音波処理を施し、均一な溶液になるように調製した。次に1N水酸化ナトリウムにてpH 6.0に調整後、メスアップを行い、0.5%ピロチオデカン、0.02%ISDNとなる溶液を調製した。この溶液1mlをr-ヒトインシュリン10単位/バイアル(凍結乾燥)に加え溶解してヒトインシュリン10単位/mlの液剤を得た。

- 2 4 -

実施例 1 6

蒸留水適量に、吸收促進剤としてピロチオテカン、乳化剤としてグリチルリチン酸ジカリウム、等張化剤としてグリセリン、血管拡張剤であるニトログリセリン（ミリスロール注；日本化薬社製、日本）をメスアップ後の溶液 1 m l に対して、各々 5 mg、10 mg、17.6 mg、0.1 mgとなるように溶かし、超音波処理を施し、均一な溶液になるように調製した。次に、1 N 水酸化ナトリウムにて pH 6.0 に調整後、メスアップを行い、0.5% ピロチオテカン、0.01% ニトログリセリンとなる溶液を調製した。この溶液 1 m l を r - ヒトインシュリン 10 単位／バイアル（凍結乾燥）に加え溶解してヒトイントインシュリン 10 単位／m l の液剤を得た。

実験例 3

ラットによるインシュリンの in vivo 吸収実験（2） （in vivo 吸収実験）

一晩絶食した W i s t a r 系雄性ラット（日本 S L C : 体重 200 ~ 250 g）を 1 群 4 匹、ペントバルビタール（ネンプタール注射液、大日本製薬社製、日本）で麻酔をし、頸部を切開して気管にポリエチレンチューブを挿入し、気道を確保した。次に、食道を切開し、先端部を脱脂綿で閉じたチューブを後鼻腔に向けて挿入し、鼻腔から食道への薬液の漏れを防いだ。投与は右鼻孔にマイクロピベットを用いて用時調製した薬液を $25 \mu\text{l}$ 注入した。薬物投与前および投与後、経時的に大腿静脈より $200 \mu\text{l}$ 採血した。その後、血液は遠心分離（15,000 rpm / 10 min / 5 °C）して、得た血漿を分析するまで -30 °C に保存した。

定量法

血中濃度の測定は 2 種のモノクローナル抗体を用いた 1 ステップサンドイッチ法に基づく E I A 法によるヒトイントインシュリン測定試薬（ベーリングガー・マンハ

- 2 5 -

イム社製、独国) により定量した。

結果

血中インシュリン濃度の時間推移を第4図に示した。図中、インシュリン水溶液である対照3の製剤投与群(●-●)は鼻粘膜からほとんど吸収されないと示している。同様にインシュリンと0.005%PGE1を含む対照6の製剤投与群(○-○)についてもほとんど吸収されないと示している。また従来技術であるインシュリンと0.5%ピロチオデカンを含む対照5の製剤投与群(△-△)に比較して、本発明のインシュリンと0.5%ピロチオデカンに0.001%PGE1を添加した実施例13の製剤投与群(■-■)及び0.01%ISDNを添加した実施例14の製剤投与群(▲-▲)及び0.02%ISDNを添加した実施例15の製剤投与群(□-□)及び0.01%ニトログリセリンを添加した実施例16の製剤投与群(+-+)はインシュリンの鼻粘膜からの著しい吸収の増加を示し、これらの血中濃度-時間曲線下面積(AUC; 0-2 hr)は対照6投与群に比較してそれぞれ約1.7倍、1.9倍、2.0倍、2.4倍と有意に增加了。

実施例17

経粘膜投与製剤1ml当たり、

1. r-ヒトインシュリン	100単位
2. ピロチオデカン	5mg
3. PGE1	0.005mg
4. グリチルリチン酸ジカリウム	10mg
5. グリセリン	22mg
6. 塩化ベンザルコニウム	0.1mg
7. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6.0に調整
8. 注射用蒸留水	全量 1mlとした。

- 2 6 -

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過（0.22 μmのメンプランフィルター）し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に3ml充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを100単位/mlを含み、アダプターを一押しすることにより10単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例 1 8

経粘膜投与製剤1ml当たり、

1. r-ヒトインシュリン	500 単位
2. ピロチオデカン	5mg
3. PGE1	0.01mg
4. グリチルリチン酸ジカリウム	10mg
5. グリセリン	22mg
6. 塩化ベンザルコニウム	0.1mg
7. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6.0 に調整
8. 注射用蒸留水	全量 1mlとした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過（0.22 μmのメンプランフィルター）し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に3ml充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを100単位/mlを含み、アダプターを一押しすることにより10単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例 1 9

経粘膜投与製剤1ml当たり、

1. r-ヒトインシュリン	100 単位
2. ピロチオデカン	5mg
3. 硝酸イソルビド	0.1mg

- 27 -

4. グリチルリチン酸ジカリウム	1 0 m g
5. グリセリン	1 7. 6 m g
6. 塩化ベンザルコニウム	0. 1 m g
7. D-ソルビトール	1 0 m g
8. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6. 0 に調整
9. 注射用蒸留水	全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過（0. 22 μm のメンブランフィルター）し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを 100 単位/m l を含み、アダプターを一押しすることにより 10 単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例 20

経粘膜投与製剤 1 m l 当たり、

1. r-ヒトインシュリン	1 0 0 単位
2. ピロチオデカン	5 m g
3. 硝酸イソソルビド	0. 2 m g
4. グリチルリチン酸ジカリウム	1 0 m g
5. グリセリン	1 3. 2 m g
6. 塩化ベンザルコニウム	0. 1 m g
7. D-ソルビトール	2 0 m g
8. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6. 0 に調整
9. 注射用蒸留水	全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過（0. 22 μm のメンブランフィルター）し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを 100 単位/m l を含み、アダプ

- 2 8 -

ターを一押しすることにより 10 単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例 2 1

経粘膜投与製剤 1 m l 当たり、

1. r-ヒトインシュリン	100 単位
2. ピロチオテカン	5 mg
3. ニトログリセリン	0. 1 mg
4. グリチルリチン酸ジカリウム	10 mg
5. グリセリン	17. 6 mg
6. 塩化ベンザルコニウム	0. 1 mg
7. D-マンニトール	10 mg
8. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6. 0 に調整
9. 注射用蒸留水	全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過 (0. 22 μm のメンブランフィルター) し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを 100 単位/m l を含み、アダプターを一押しすることにより 10 単位を正確に噴霧投与することができる。

参考例 7

メスアップ後の溶液 1 m l に対して、硝酸イソソルビド (ISDN: ニトロール注、エーザイ社製を使用、日本) を 0. 1 mg の割合で溶解し、等張化剤にグリセリンを 25. 7 mg 添加し、最終的に 1 N 水酸化ナトリウムにて pH 6. 0 に調整後、メスアップを行い、0. 01% ISDN を含む溶液を調製した。この溶液 1 m l を黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH シグマ社製、米国) 100 μg / バイアル (凍結乾燥) に加え溶解して LH-RH 100 μg / m l の液剤 (対照 7) を得た。

- 2 9 -

参考例 8

蒸留水適量に、吸収促進剤としてピロチオデカン、乳化剤としてグリチルリチン酸ジカリウム、等張化剤としてグリセリンをメスアップ後の溶液 1 m l に対して、各々 5 mg、10 mg、22 mg となるように溶かし、超音波処理を施し、均一な溶液になるように調製した。次に、1 N 水酸化ナトリウムにて pH 6.0 に調整後、メスアップを行い、0.5% ピロチオデカンとなる溶液を調製した。この溶液 1 m l を黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH; シグマ社製、国) 100 μg/バイアル (凍結乾燥) に加え溶解して LH-RH 100 μg/m l の液剤 (対照 8) を得た。

実施例 2 2

蒸留水適量に、吸収促進剤としてピロチオデカン、乳化剤としてグリチルリチン酸ジカリウム、等張化剤としてグリセリン、血管拡張剤である硝酸イソソルビド (ISDN; ニトロール注、エーザイ社製を使用、日本) をメスアップ後の溶液 1 m l に対して、各々 5 mg、10 mg、17.6 mg、0.1 mg となるように溶かし、超音波処理を施し、均一な溶液になるように調製した。次に、1 N 水酸化ナトリウムにて pH 6.0 に調整後、メスアップを行い、0.5% ピロチオデカン、0.01% ISDN となる溶液を調製した。この溶液 1 m l を黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH; シグマ社製、米国) 100 μg/バイアル (凍結乾燥) に加え溶解してヒトインシュリン 100 μg/m l の液剤を得た。

実験例 4

ラットによる LH-RH の in vivo 吸収実験

[in vivo 吸収実験]

一晩絶食した Wistar 系雄性ラット (日本 SLC; 体重 200~250 g) を 1 群 4 匹、ペントバルビタール (ネンプタール注射液、大日本製薬社製、

- 3 0 -

日本)で麻酔をし、頸部を切開して気管にポリエチレンチューブを挿入し、気道を確保した。次に食道を切開し、先端部を脱脂綿で閉じたチューブを後鼻腔に向けて挿入し、鼻腔から食道への薬液の漏れを防いだ。投与は右鼻孔にマイクロピペットを用いて用時調製した薬液を $10 \mu\text{g} / 0.1 \text{mL}$ 注入した。薬物投与前および投与後、経時的に大腿静脈より $200 \mu\text{l}$ 採血した。その後、血液は遠心分離 ($15,000 \text{ rpm} / 10 \text{ min} / 5^\circ\text{C}$) して、得た血漿を分析するまで -30°C に保存した。

定量法

血中濃度の測定は競合型 EIA 法による LH-RH 測定試薬 (ペニンシュラ社製、米国) により定量した。

結果

血中 LH-RH 濃度の時間推移を第 5 図に示した。図中、LH-RH と $0.01\% \text{ ISDN}$ を含む対照 7 の製剤投与群 (●-●) は鼻粘膜からほとんど吸収されないことを示している。また従来技術である LH-RH と $0.5\% \text{ ピロチオデカン}$ を含む対照 8 の製剤投与群 (▲-▲) に比較して、本発明のインシュリンと $0.5\% \text{ ピロチオデカン}$ に $0.01\% \text{ ISDN}$ を添加した実施例 22 の製剤投与群 (■-■) は、LH-RH の鼻粘膜からの吸収の増加を示した。その血中濃度-時間曲線下面積 (AUC; 0-2 hr) は対照 8 投与群に比較して約 1.5 倍に增加了。

実施例 23

経粘膜投与製剤 1 mL 当たり、

- | | |
|-------------|--------|
| 1. LH-RH | 5 mg |
| 2. ピロチオデカン | 5 mg |
| 3. 硝酸イソソルビド | 0.1 mg |

- 3 1 -

4. グリチルリチン酸ジカリウム	1 0 m g
5. グリセリン	1 7. 6 m g
6. 塩化ベンザルコニウム	0. 1 m g
7. D-ソルビトール	1 0 m g
8. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6. 0 に調整
9. 注射用蒸留水	全量 1 m l とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過 (0. 22 μm のメンプランフィルター) し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 m l 充填して製品を得た。この製品は、LH-RH を 5 m g / m l を含み、アダプターを一押しすることにより 0. 5 m g を正確に噴霧投与することができる。

参考例 9

硝酸イソソルビド (ISDN: ニトロール注、エーザイ社製、日本) を pH 7. 4 等張リン酸緩衝液 1 m l に対して 0. 2 m g の割合で溶解して 0. 02% ISDN を含む溶液を調製した。この溶液 1 m l を r-ヒトインシュリン 10 単位 / バイアル (凍結乾燥) に加え溶解してヒトインシュリン 10 単位 / m l の液剤 (対照 9) を得た。

実施例 2 4

硝酸イソソルビド (ISDN: ニトロール注、エーザイ社製、日本) 0. 1 m g を 0. 5% L-αリゾレシチン水溶液 (pH 7. 4 等張リン酸緩衝液) 1 m l に溶解して 0. 5% LPC と 0. 01% ISDN を含む溶液を調製した。この溶液 1 m l を r-ヒトインシュリン 10 単位 / バイアル (凍結乾燥) に加え溶解してヒトインシュリン 10 単位 / m l の液剤を得た。

- 3 2 -

実施例 2 5

ニトログリセリン（ミリスロール注；日本化薬社製、日本）0. 1 m g を 0. 5 % L- α -リゾレシチン水溶液（p H 7. 4 等張リン酸緩衝液）1 m l に溶解して 0. 5 % L P C と 0. 01 % ニトログリセリンを含む溶液を調製した。この溶液 1 m l を r-ヒトインシュリン 1 0 単位／バイアル（凍結乾燥）に加え溶解してヒトインシュリン 1 0 単位／m l の液剤を得た。

実験例 5

ラットによるインシュリンの *in vivo* 吸収実験（3） 〔*in vivo* 吸収実験〕

一晩絶食した W i s t a r 系雄性ラット（日本 S L C : 体重 2 0 0 ~ 2 5 0 g）を 1 群 4 匹、ペントバルビタール（ネンプタール注射液、大日本製薬社製、日本）で麻酔をし、頸部を切開して気管にポリエチレンチューブを挿入し、気道を確保した。次に食道を切開し、先端部を脱脂綿で閉じたチューブを後鼻腔に向けて挿入し、鼻腔から食道への薬物の漏れを防いだ。投与は右鼻孔にマイクロピペットを用いて用時調製した薬液を 2 5 μ l 注入した。薬物投与前および投与後、経時的に大腿静脈より 2 0 0 μ l 採血した。その後、血液は遠心分離（1 5, 0 0 0 r p m / 1 0 m i n / 5 °C）して、得た血漿を分析するまで - 3 0 °C に保存した。

定量法

血中濃度の測定は 2 種のモノクローナル抗体を用いた 1 ステップサンドイッチ法に基づく E I A 法によるヒトインシュリン測定試薬（ベーリンガー・マンハイム社製、独国）により定量した。

結果

インシュリン水溶液である対照 3 の製剤投与群は、鼻粘膜からほとんど吸収

- 3 3 -

されないことを示している。同様にインシュリンと 0. 02% 硝酸イソソルビド (ISDN) を含む対照 9 の製剤投与群についてもほとんど吸収されないことを示している。また従来技術であるインシュリンと 0. 5% L- α -リゾレシチン (LPC) を含む対照 4 の製剤投与群に比較して、本発明のインシュリンと 0. 5% LPC に 0. 01% ISDN または 0. 01% ニトログリセリンを添加した実施例 24 の製剤投与群及び 0. 01% ニトログリセリンを添加した実施例 25 の製剤投与群は著しい増加を示した。これらの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC; 0 - 2 hr) は対照 4 投与群に比較してそれぞれ約 1.7 倍、1.5 倍に増加した。

実施例 26

経粘膜投与製剤 1 ml 当たり、

1. r-ヒトインシュリン	100 単位
2. L- α -リゾレシチン	5 mg
3. ニトログリセリン	0.1 mg
4. グリセリン	17.6 mg
5. 塩化ベンザルコニウム	0.1 mg
6. D-マンニトール	10 mg
7. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6.0 に調整
8. 注射用蒸留水	全量 1 ml とした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過 (0.22 μ m のメンブランフィルター) し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に 3 ml 充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを 100 単位/ml を含み、アダプターを一押しすることにより 10 単位を正確に噴霧投与することができる。

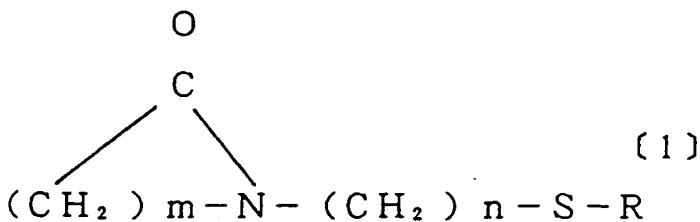
- 3 4 -

発明の効果

生理活性を持つペプチドを含有する本発明の経粘膜投与製剤は、吸收促進剤の使用量を最小にして、粘膜に障害性を示すことなく、鼻粘膜から吸収を増大できる効果が得られる。

請求の範囲

1. 生理活性ペプチドに、少なくとも鼻粘膜または直腸粘膜に対して生理活性ペプチドの吸収促進作用を有する吸収促進剤と血管拡張作用を持つ化合物とを配合することを特徴とする経粘膜投与製剤。
2. 鼻粘膜または直腸粘膜に対して生理活性ペプチドの吸収促進作用を有する吸収促進剤が、生理活性ペプチドとしてインシュリンを用いた鼻粘膜または直腸粘膜からの吸収改善率として吸収促進剤を用いない製剤に対して 200% 以上の吸収促進作用を有する吸収促進剤である特許請求の範囲第 1 項に記載の経粘膜投与製剤。
3. 吸収促進剤が、胆汁酸類塩類、フシジン酸類塩類、グリチルリチン酸類塩類、O-アシル-L-カルニチン塩類、リン脂質、非イオン性界面活性剤、シクロデキストリン類、高級脂肪酸、1-アルキル-2-ピロリドン誘導体、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、バシトラシン、アズレンスルホン酸ナトリウムおよび下記一般式〔1〕



(なお式中、Rはアルキル基、mは2～4の整数、nは1～15の整数を示す。但し n が 1～3 の場合には R は 炭素数 5～11 の アルキル基 を示す) で表されるアザシクロアルカン誘導体よりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上である特許請求の範囲第 1 項に記載の経粘膜投与製剤。

- 3 6 -

4. 胆汁酸類塩類が、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウムよりなる群から選ばれる1種または2種以上である特許請求の範囲第3項に記載の経粘膜投与製剤。
5. フシジン酸類塩類が、フシジン酸ナトリウム、タウロー-24、25-ジヒドロフシジン酸ナトリウムよりなる群から選ばれる1種または2種以上である特許請求の範囲第3項に記載の経粘膜投与製剤。
6. グリチルリチン酸類塩類が、グリチルリチン酸塩、3-サクシニルオキシグリチルレチン酸ジナトリウム(カルベニキソロン)よりなる群から選ばれる1種または2種以上である特許請求の範囲第3項に記載の経粘膜投与製剤。
7. O-アシル-L-カルニチン塩類が、アシル基の炭素数8~18のO-アシル-L-カルニチン塩類である特許請求の範囲第3項に記載の経粘膜投与製剤。
8. O-アシル-L-カルニチン塩類が、O-オクタノイル-L-カルニチン塩酸塩、O-ラウロイル-L-カルニチン塩酸塩、O-パルミトイール-L-カルニチン塩酸塩よりなる群から選ばれる1種または2種以上である特許請求の範囲第3項に記載の経粘膜投与製剤。
9. リン脂質が、フォスファチジルコリン(レシチン)、リゾフォスファチジルコリン(リゾレシチン)、リゾフォスファチジルグリセロールよりなる群から選ばれる1種または2種以上である特許請求の範囲第3項に記載の経粘膜投与製剤。

10. 非イオン性界面活性剤が、ポリオキシアルキレン高級アルコールエーテル類、ポリオキシアルキレンアルキルフェノール類、ショ糖脂肪酸エステル類

- 3 7 -

よりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上である特許請求の範囲第 3 項に記載の経粘膜投与製剤。

11. 非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン (9) ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン (24) コレスチリルエーテルよりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上である特許請求の範囲第 3 項に記載の経粘膜投与製剤。

12. シクロデキストリン類が、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ジメチル- β -シクロデキストリンよりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上である特許請求の範囲第 3 項に記載の経粘膜投与製剤。

13. 高級脂肪酸が、炭素数 16 ~ 20 の高級脂肪酸である特許請求の範囲第 3 項に記載の経粘膜投与製剤。

14. 炭素数 16 ~ 20 の高級脂肪酸が、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸よりなる群から選ばれる炭素数 18 の高級不飽和脂肪酸の 1 種または 2 種以上である特許請求の範囲第 13 項に記載の経粘膜投与製剤。

15. 1-アルキル-2-ピロリドン誘導体が、炭素数 4 ~ 12 のアルキル基よりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上である特許請求の範囲第 3 項に記載の経粘膜投与製剤。

16. アルキル基が、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基およびドデシル基よりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上である特許請求の範囲第 15 項に記載の経粘膜投与製剤。

- 3 8 -

17. 一般式(1)で表されるアザシクロアルカン誘導体が、Rが炭素数10のアルキル基、mが3、nが2で表される1-(2-(デシルチオ)エチル)アザシクロペンタン-2-オンである特許請求の範囲第3項に記載の経粘膜投与製剤。

18. 吸収促進剤が、経粘膜投与製剤中0.01~5重量%の配合量である特許請求の範囲第1項に記載の経粘膜投与製剤。

19. 血管拡張作用を持つ化合物が、分子量200~700のカルシウムチャネル阻害剤、プロスタグランジンE1、硝酸イソソルビドおよびニトログリセリンよりなる群から選ばれる1種または2種以上である特許請求の範囲第1項に記載の経粘膜投与製剤。

20. カルシウムチャネル阻害剤が、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、塩酸ベブリジル、塩酸ニフェジピン、塩酸ニカルジピンまたは塩酸ファスジルである特許請求の範囲第19項に記載の経粘膜投与製剤。

21. 血管拡張作用を持つ化合物が、経粘膜投与製剤中当該化合物の薬効成分としての最低常用量の1/2以下の配合量である特許請求の範囲第1項に記載の経粘膜投与製剤。

22. 生理活性ペプチドの分子量が、300~10000である特許請求の範囲第1項に記載の経粘膜投与製剤。

23. 生理活性ペプチドが、インシュリン、カルシトニン、ヒトPTH(1→34)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、アンギオテンシンII、バゾプレシン、酢酸デスマブレシン、酢酸ブセレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸

- 3 9 -

ナファレリン、酢酸リュープロレリン、ソマトスタチン、グルカゴン、オキシトシン、セクレチン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、甲状腺ホルモン放出ホルモン（TRH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、心房ナトリウム利尿ペプチド（ANP）およびこれらの合成品および半合成品を含む誘導体よりなる群から選択されたペプチドである特許請求の範囲第1項に記載の経粘膜投与製剤。

24. カルシトニンが、ウナギカルシトニン、サケカルシトニン、ブタカルシトニン、ヒトカルシトニン、およびニワトリカルシトニンよりなる群から選ばれる特許請求の範囲第23項に記載の経粘膜投与製剤。

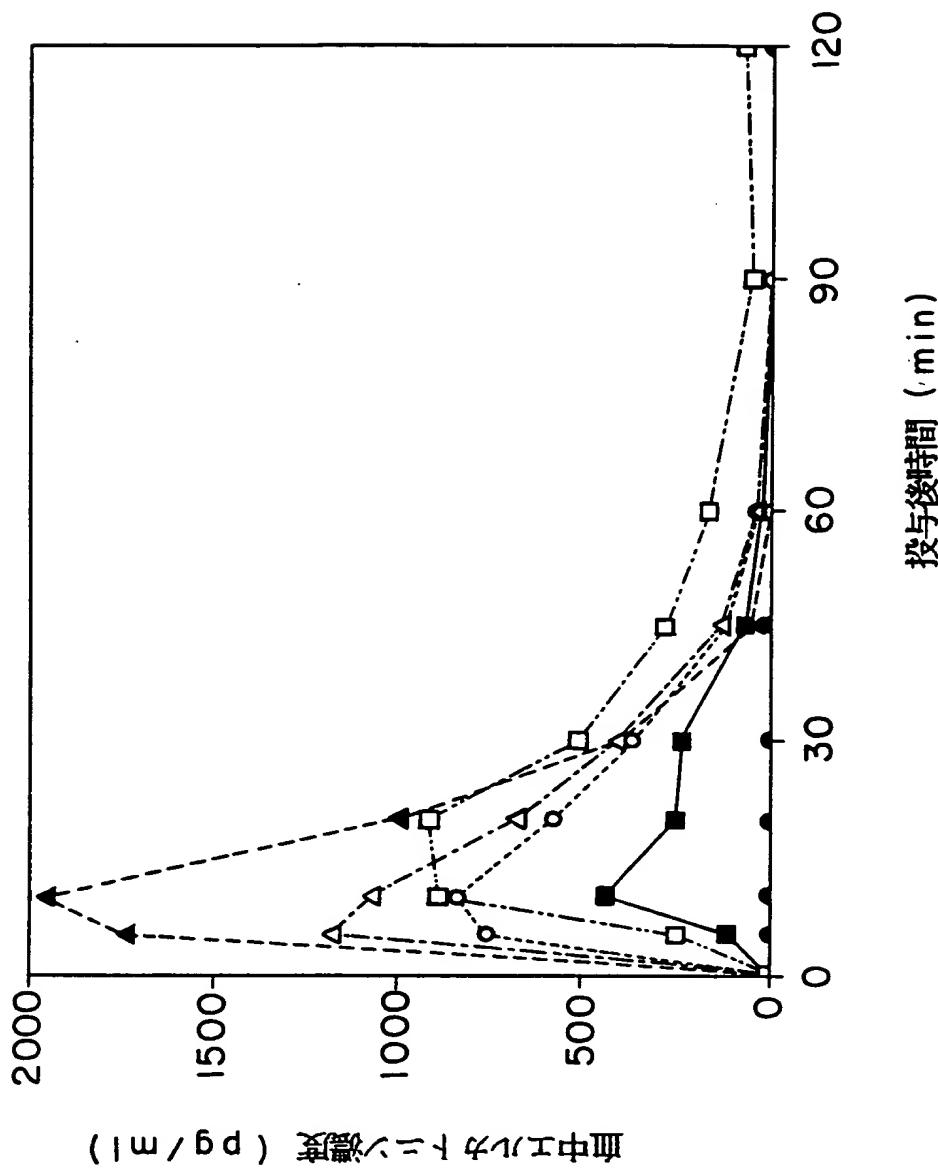
25. ウナギカルシトニンが、ASU¹⁻⁷ ウナギカルシトニン（エルカトニン）である特許請求の範囲第24項に記載の経粘膜投与製剤。

26. インシュリンが、ヒトインシュリン、ブタインシュリン、ウシインシュリンよりなる群から選ばれる特許請求の範囲第23項に記載の粘膜投与製剤。

27. 経粘膜投与製剤が、鼻粘膜、口腔粘膜、肺粘膜、直腸粘膜、膣粘膜、眼粘膜投与製剤などのうちの少なくとも1種である特許請求の範囲第1項に記載の経粘膜投与製剤。

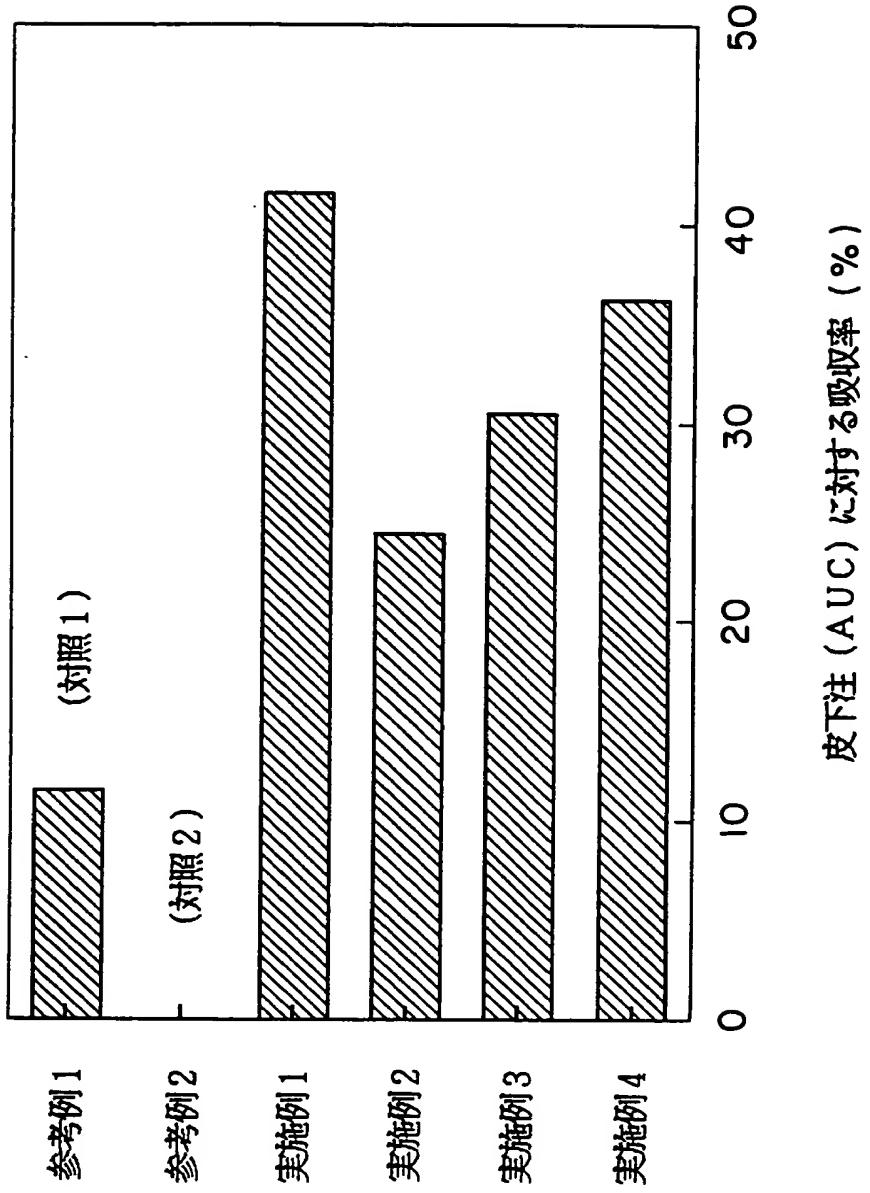
1/5

第一図



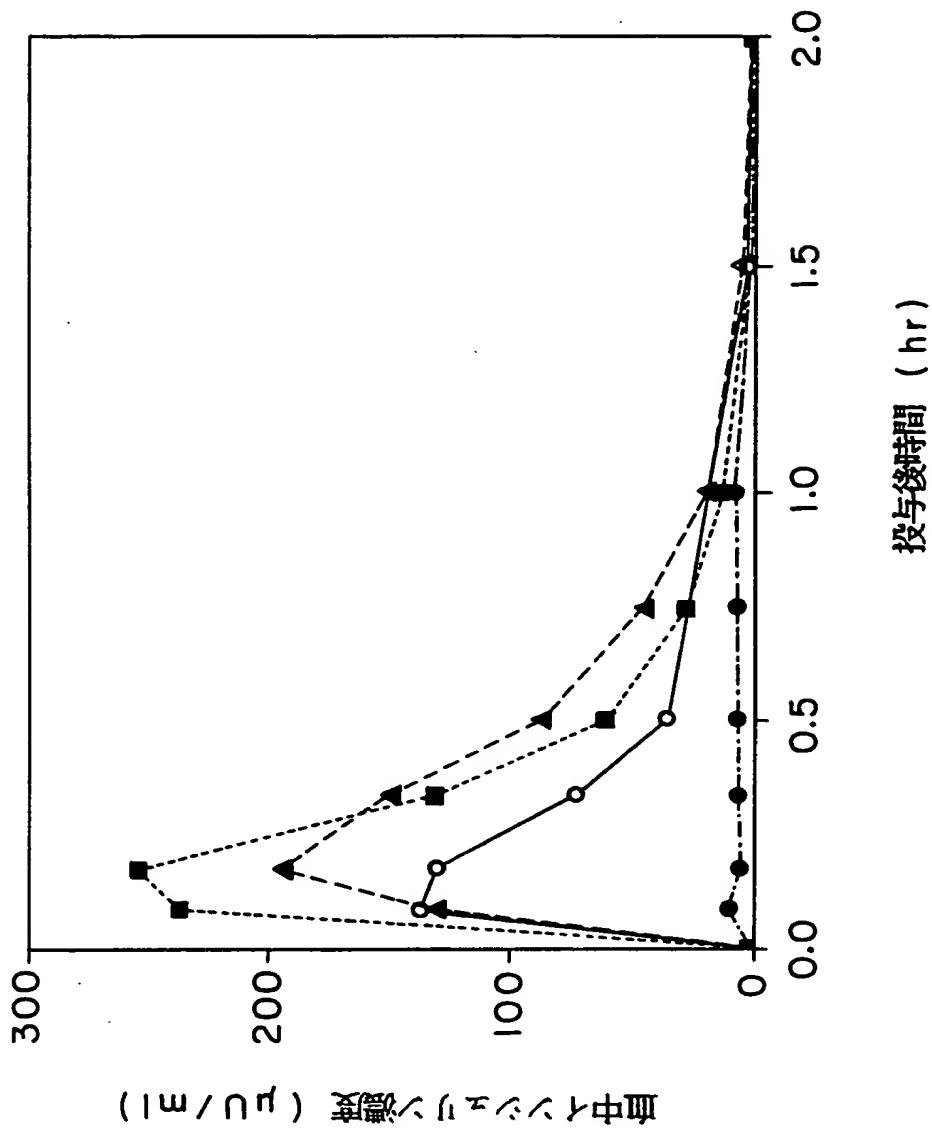
2 / 5

第 2 図



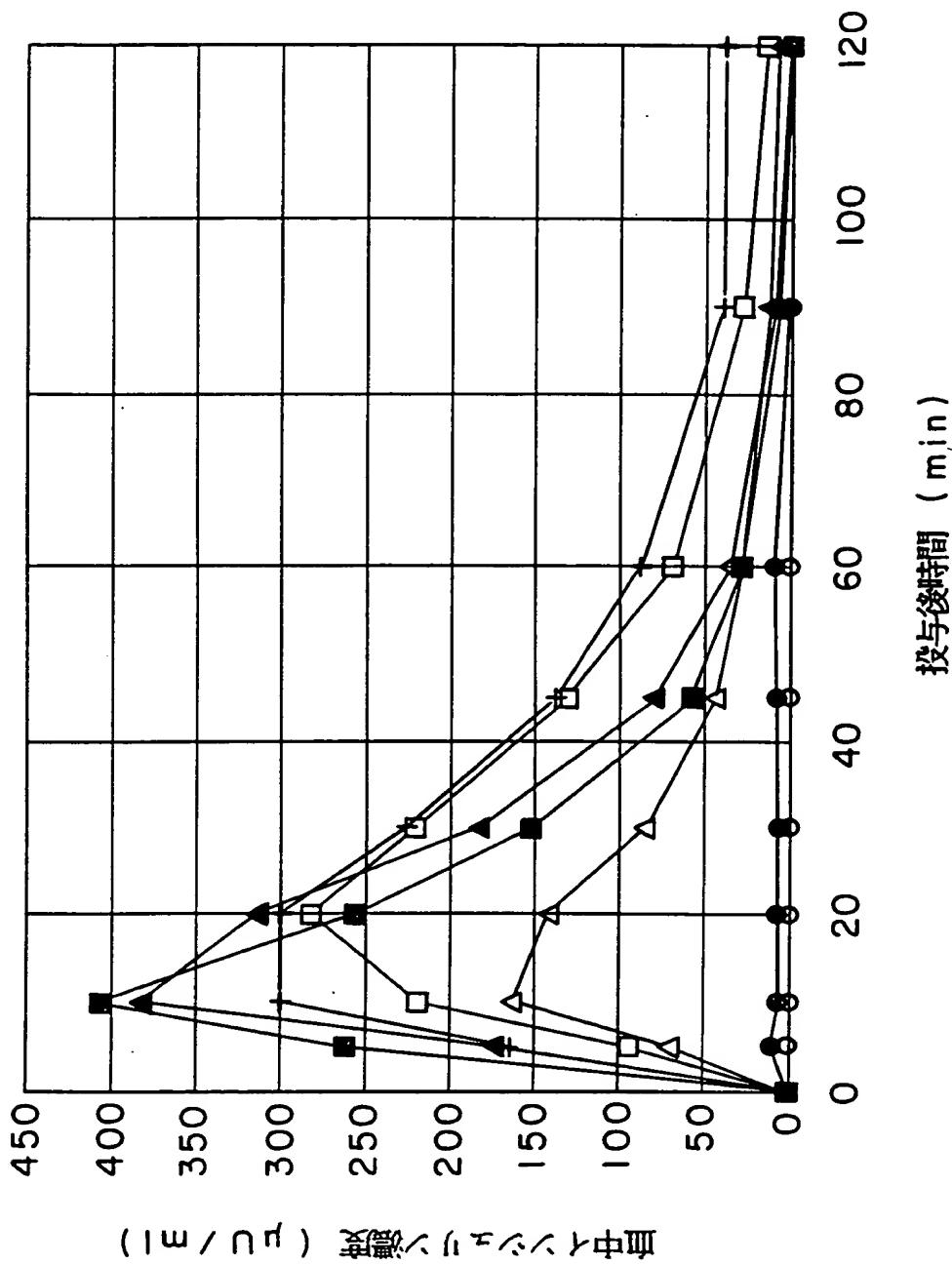
3 / 5

第3図



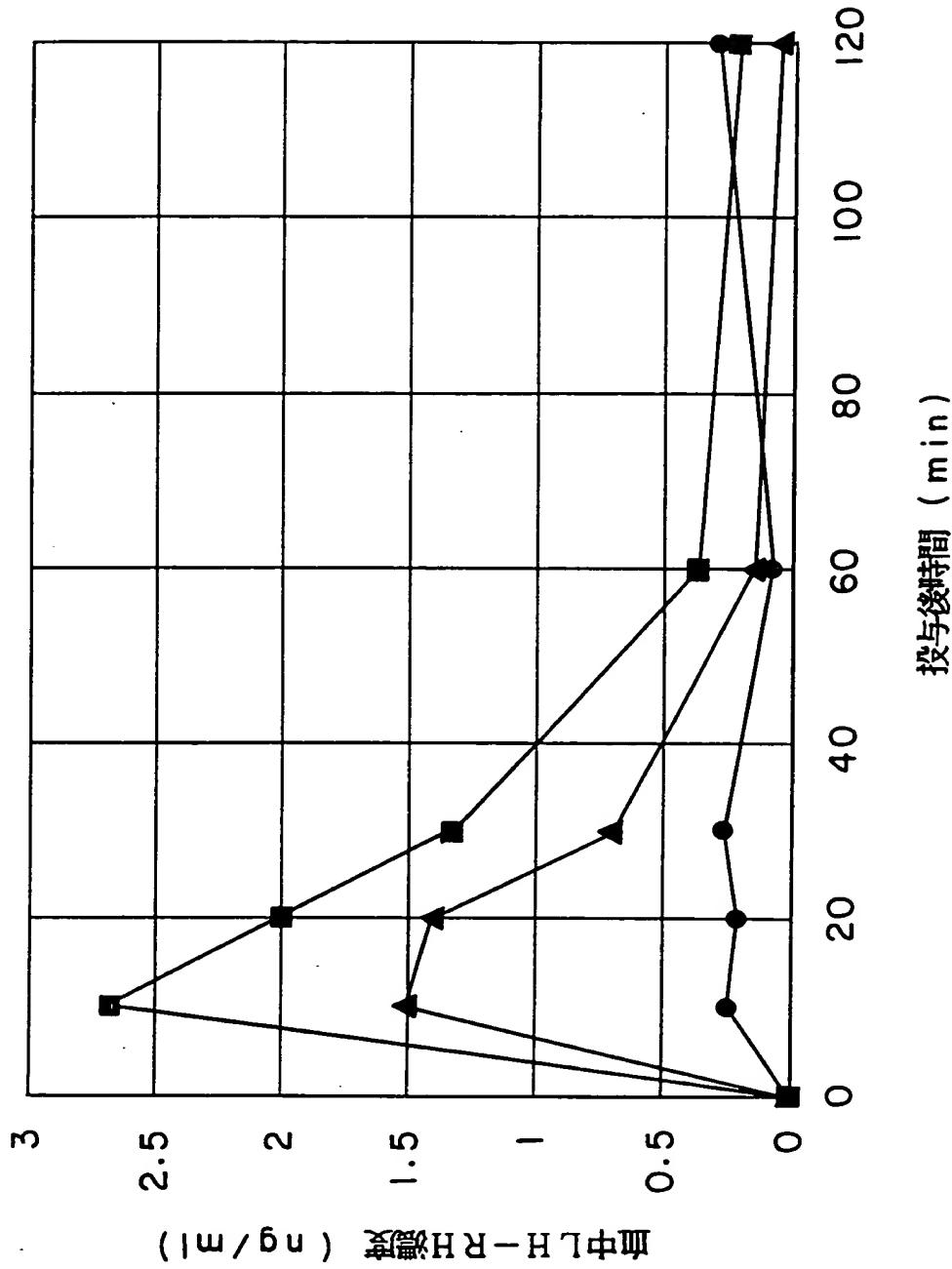
4 / 5

第4図



5 / 5

第5図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K38/00, A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K38/00, A61K9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Database WPIL on DIALOG

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 58-189118, A (Takeda Chemical Ind. K.K.), November 4, 1983 (04. 11. 83) & US, 4659696, A & EP, 94157, A	1-3, 12, 18, 22-27
A	JP, 3-505462, A (Ney U. M.), November 28, 1991 (28. 11. 91) & EP, 433402, A & WO, 90/11769	1, 19-23
A	EP, 566135, A (Takeda Chemical Ind. K.K.), October 20, 1993 (20. 10. 93) & JP, 6-9424, A & US, 5482706, A	1, 2, 19 - 27
A	JP, 1-501550, A (Novo-Nordisk AS.), June 1, 1989 (01. 06. 89) & EP, 272097, A & WO, 88-4556 & US, 4179079, A	1-3, 9, 18, 22, 23, 27
A	JP, 59-130820, A (Armour Pharm Co.), July 27, 1984 (27. 07. 84) & EP, 115627, A	1, 3, 4, 10, 18, 22 - 27
A	JP, 4-230223, A (Sandoz AG.),	1, 3, 4,

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 30, 1996 (30. 10. 96)

Date of mailing of the international search report

November 12, 1996 (12. 11. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02277

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	August 19, 1992 (19. 08. 92) & EP, 462071, A & FR, 2663227, A	18, 22, 23, 27

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K38/00, A61K9/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K38/00, A61K9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

Database WPIL on DIALOG

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 58-189118, A (TAKEDA CHEMICAL IND KK) 4. 11月. 1983 (04. 11. 83) & US, 4659696, A & EP, 94157, A	1-3, 12, 18, 22-27
A	JP, 3-505462, A (NEY U M) 28. 11月. 1991 (28. 11. 91) & EP, 433402, A & WO, 90/11769	1, 19-23,
A	EP, 566135, A (TAKEDA CHEMICAL IND KK) 20. 10月. 1993 (20. 10. 93) & JP, 6-9424, A & US, 5482706, A	1, 2, 19-27

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 10. 96

国際調査報告の発送日

12.11.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

田村 聖子

印

4C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 1-501550, A (NOVO-NORDISK AS) 1. 6月. 1989 (01. 06. 89) & EP, 272097, A & WO, 88/4556 & US, 5179079, A	1-3, 9, 18 22, 23, 27
A	JP, 59-130820, A (ARMOUR PHARM CO) 27. 7月. 1984 (27. 07. 84) & EP, 115627, A	1, 3, 4, 10 18, 22-27
A	JP, 4-230223, A (SANDOZ AG) 19. 8月. 1992 (19. 08. 92) & EP, 462071, A & FR, 2663227, A	1, 3, 4, 18 22, 23, 27

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 29 JUL 1997

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP96/02277	国際出願日 (日.月.年) 12.08.96	優先日 (日.月.年) 15.08.95
国際特許分類 (IPC) Int.Cl [®] A 61K 38/00, A 61K 9/00		
出願人（氏名又は名称） 旭化成工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で 1 ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I 国際予備審査報告の基礎
- II 優先権
- III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV 発明の単一性の欠如
- V PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ある種の引用文献
- VII 国際出願の不備
- VIII 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 05.11.96	国際予備審査報告を作成した日 07.07.97
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3453

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とする)

 出願時の国際出願書類

<input checked="" type="checkbox"/> 明細書	第 <u>1 - 2 5 , 2 7 - 3 4</u>	ページ、	出願時のもの
明細書	第 <u>2 6</u>	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書	第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
明細書	第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
<input checked="" type="checkbox"/> 請求の範囲	第 <u>1 - 2 7</u>	項、	出願時に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
<input checked="" type="checkbox"/> 図面	第 <u>1 - 5</u>	ページ/図、	出願時に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの

2. 補正により、下記の書類が削除された。

<input type="checkbox"/> 明細書	第 _____	ページ
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第 _____	項
<input type="checkbox"/> 図面	第 _____	ページ/図

3. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

4. 追加の意見(必要ならば)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性（N）

請求の範囲 1 - 27 有
請求の範囲 無

進歩性（IS）

請求の範囲 1 - 27 有
請求の範囲 無

産業上の利用可能性（IA）

請求の範囲 1 - 27 有
請求の範囲 無

2. 文献及び説明

請求の範囲1～27に記載された発明は、国際調査報告にあげられたいずれの文献にも記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。

- 2 6 -

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過（0.22 μmのメンブランフィルター）し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に3ml充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを100単位/mlを含み、アダプターを一押しすることにより10単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例18

経粘膜投与製剤1ml当たり、

1. r-ヒトインシュリン	100 単位
2. ピロチオデカン	5 mg
3. PGE1	0.01mg
4. グリチルリチン酸ジカリウム	10mg
5. グリセリン	22mg
6. 塩化ベンザルコニウム	0.1mg
7. 塩酸／水酸化ナトリウム	適量 pH 6.0に調整
8. 注射用蒸留水	全量 1mlとした。

上記の組成を有する濃度に調製して得た。

また得られた溶液を無菌ろ過（0.22 μmのメンブランフィルター）し、鼻腔投与用定量メカニカルスプレー適用バイアルに無菌的に3ml充填して製品を得た。この製品は、r-ヒトインシュリンを100単位/mlを含み、アダプターを一押しすることにより10単位を正確に噴霧投与することができる。

実施例19

経粘膜投与製剤1ml当たり、

1. r-ヒトインシュリン	100 単位
2. ピロチオデカン	5 mg
3. 硝酸イソソルビド	0.1mg

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

TRANSLATION

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP 96/02277	International filing date (day/month/year) 12.08.96	Priority date (day/month/year) 15.08.95
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K38/00, A61K9/00		
Applicant ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of the invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05.11.96	Date of completion of this report 07.07.97
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP96/02277

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments*):

 the international application as originally filed. the description, pages 1-25,27-34

pages 26

, as originally filed,

pages , filed with the demand,

pages , filed with the letter of ,

pages , filed with the letter of ,

 the claims, Nos.

1-27

, as originally filed,

Nos. , as amended under Article 19,

Nos. , filed with the demand,

Nos. , filed with the letter of ,

Nos. , filed with the letter of ,

 the drawings, -sheets/fig

1-5

, as originally filed,

sheets/fig , filed with the demand,

sheets/fig , filed with the letter of ,

sheets/fig , filed with the letter of ,

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

 the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 96/02277

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1 - 27	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 27	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 27	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The inventions of claims 1-27 are neither disclosed in any of the documents cited in the ISR nor obvious from the documents.